

(12) **Gebrauchsmusterschrift**

(21) Anmeldenummer: GM 487/2008
(22) Anmeldetag: 11.09.2008
(24) Beginn der Schutzdauer: 15.12.2009
(45) Ausgabetag: 15.02.2010

(51) Int. Cl.⁸: **C07D 307/87** (2006.01)

(30) Priorität:
11.09.2007 DK PA200701314 beansprucht.

(73) Gebrauchsmusterinhaber:
H. LUNDBECK A/S
DK-2500 VALBY-COPENHAGEN (DK)

(54) **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ESCITALOPRAM**

(57) Dieses Patent offenbart ein Verfahren zur Auftrennung von 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril als racemische oder nicht-racemische Enantiomermischung in seine isolierten Enantiomere, wobei das Verfahren den Schritt der fraktionierten Kristallisation von 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril als Salz mit dem (+)-(S,S)- oder (-)-(R,R)-Enantiomer von 0,0'-Di-p-toluoyl-weinsäure in einem Lösungsmittelsystem umfaßt, das 1-Propanol, Ethanol oder Acetonitril umfaßt.

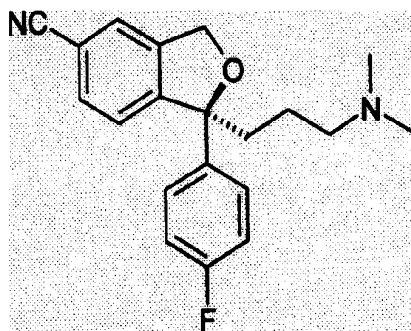
Beschreibung

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ESCITALOPRAM TECHNISCHES GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung des wohlbekannten Antidepressivums Escitalopram.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Escitalopram ist ein wohlbekannter antidepressiver Wirkstoff, der die folgende Struktur hat:



[0003] Es ist ein selektiver, zentral wirkender Serotonin-(5-Hydroxytryptamin; 5-HT)-Wiederaufnahmehemmer mit entsprechend antidepressiven Eigenschaften.

[0004] Escitalopram und seine pharmazeutische Aktivität werden in US-PS 4,943,590 offenbart. Zwei Verfahren zur Herstellung von Escitalopram werden offenbart. In einem davon wird 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril als Salz mit (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure in 2-Propanol fraktioniert kristallisiert. Das auf diese Weise hergestellte kristalline Produkt besteht aus kleinen Kristallen, die sehr langsam abtropfen und dazu neigen, die Mutterlaugen zurückzuhalten. Eine unzureichende Entfernung der Mutterlaugen ergibt ein Produkt mit einer geringen enantiomeren Reinheit, und deshalb sind zusätzliche Reinigungen erforderlich. Reinigungen sind zeitaufwendig und verbrauchen Lösungsmittel. Diese Probleme sind im industriellen Maßstab besonders offenkundig.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0005] Es wurde jetzt gefunden, daß die Trennung von 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril durch fraktionierte Kristallisation von 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril als Salz mit (+)-(S,S)- oder (-)-(R,R)-O,O'-Di-p-toluoyl-weinsäure in einem Lösungsmittelsystem, das 1-Propanol umfaßt, worin nicht mehr als 0,5 mol (+)-(S,S)- oder (-)-(R,R)-O,O'-Di-p-toluoyl-weinsäure pro Mol 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril verwendet wird, zu einem kristallinen Produkt führt, in dem die Kristalle größer und von einer anderen Form als diejenigen aus 2-Propanol sind. Dieses Verfahren hat sich als ein robustes und stabiles Verfahren zur Herstellung von Kristallen mit guten Filtriereigenschaften erwiesen. Dies führt zu viel besseren Abtropfeigenschaften und verminderten Filtrationszeiten, die einen bedeutenden Einfluß auf die Herstellung im großen Maßstab haben. Typische Filtrationszeiten für einen Ansatz im industriellen Maßstab sind einigen Stunden oder weniger.

[0006] Dieses Trennverfahren ist nützlich in der Herstellung von Escitalopram.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0007] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Auftrennung von 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril als racemische oder nicht-racemische Enantiomermischung in seine isolierten Enantiome-

re, wobei das Verfahren den Schritt der fraktionierten Kristallisation von 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril als Salz mit dem (+)-(S,S)- oder (-)-(R,R)-Enantiomer von O,O'-Di-p-toluoyl-weinsäure in einem Lösungsmittelsystem umfaßt, das 1-Propanol, Ethanol oder Acetonitril umfaßt.

[0008] In einer besonderen Ausführungsform wird nicht mehr als 1 mol, insbesondere nicht mehr als 0,5 mol des (+)-(S,S)-oder (-)-(R,R)-Enantiomers von O,O'-Di-p-toluoyl-weinsäure pro Mol von 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril verwendet.

[0009] In einer Ausführungsform wird (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-Weinsäure verwendet. In einer anderen Ausführungsform wird (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-(R,R)-weinsäure verwendet.

[0010] In einer besonderen Ausführungsform ist 1-Propanol der Hauptbestandteil des Lösungsmittelsystems. In einer ganz besonderen Ausführungsform stellt 1-Propanol wenigstens 50 % des Lösungsmittelsystems dar, wie zum Beispiel wenigstens 75 %, wenigstens 90 % oder wenigstens 95 %, und in einer höchst besonderen Ausführungsform ist 1-Propanol das einzige Lösungsmittel.

[0011] In einer gleichsam besonderen Ausführungsform ist Ethanol der Hauptbestandteil des Lösungsmittelsystems. In einer ganz besonderen Ausführungsform stellt Ethanol wenigstens 50 % (V/V) des Lösungsmittelsystems dar, wie zum Beispiel wenigstens 75 %, wenigstens 90 % oder wenigstens 95 %, und in einer höchst besonderen Ausführungsform ist Ethanol das einzige Lösungsmittel.

[0012] In einer gleichsam besonderen Ausführungsform ist Acetonitril der Hauptbestandteil des Lösungsmittelsystems. In einer ganz besonderen Ausführungsform stellt Acetonitril wenigstens 50 % (V/V) des Lösungsmittelsystems dar, wie zum Beispiel wenigstens 75 %, wenigstens 90 % oder wenigstens 95 %, und in einer höchst besonderen Ausführungsform ist Acetonitril das einzige Lösungsmittel.

[0013] In einer anderen Ausführungsform umfaßt das Lösungsmittelsystem ein oder mehrere organische Hilfslösungsmittel, insbesondere ausgewählt aus der Gruppe, die aus Toluol, Diethylether, Ethylacetat, Dichlormethan und Acetonitril besteht, ganz besonders Toluol. In einer ganz besonderen Ausführungsform ist die Menge des Hilfslösungsmittels im Bereich von 0-20 % (V/V) des Lösungsmittelsystems, wie zum Beispiel 0-15 %, 0-10 %, 0,5-8 %, 1-5 % oder 1,5-3 %.

[0014] In noch einer anderen Ausführungsform umfaßt das Lösungsmittelsystem Wasser. In einer ganz besonderen Ausführungsform ist die Menge des Wassers im Bereich von 0-8 % (V/V) des Lösungsmittelsystems, wie zum Beispiel 0,05-5 %, 0,1-3 % oder 0,15-2 %.

[0015] In noch einer anderen Ausführungsform umfaßt das Lösungsmittelsystem eine achirale Säure, die 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril protonieren kann, aber das 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril nicht als Salz unter den vorliegenden Bedingungen ausfällt. In einer besonderen Ausführungsform wird die achirale Säure aus der Gruppe ausgewählt, die aus organischen Säuren wie Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure und Methansulfonsäure besteht, ganz besonders Essigsäure. In einer ganz besonderen Ausführungsform ist die Menge der achiralen Säure im Bereich von 0-0,5 Äquivalenten relativ zur Menge von 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril, wie zum Beispiel 0-0,4 Äq.

[0016] In einer weiteren Ausführungsform wird das Lösungsmittelsystem zusammen mit dem gelösten 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril und (+)-(S,S)- oder (-)-(R,R)-O,O'-Di-p-toluoyl-weinsäure von einer ersten Temperatur im Bereich von 20°C bis zur Rückflußtemperatur für das Lösungsmittelsystem, insbesondere 25 bis 70°C, ganz besonders 30 bis 50°C, auf eine zweite Temperatur im Bereich von 0 bis 40°C, insbesondere 10 bis 30°C, ganz besonders 15 bis 25°C gekühlt. In einer besonderen Ausführungsform ist der Unterschied zwischen der ersten und der zweiten Temperatur im Bereich von 5 bis 50°C, insbesondere 10 bis 40°C, ganz besonders 15 bis 30°C.

[0017] In einer besonderen Ausführungsform wird die Mischung aus 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril, (+)-(S,S)- oder (-)-(R, R)-O,O'-Di-p-toluoyl-weinsäure und Lösungsmittelsystem bei der ersten Temperatur für einen Zeitraum im Bereich von 0-4 Stunden vor dem Abkühlen gehalten, ganz besonders 0,5-3 Stunden und höchst besonders 1-2 Stunden.

[0018] In einer anderen besonderen Ausführungsform wird die Mischung aus 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl) benzonitril, (+)-(S,S)- oder (-)-(R,R)-O,O'-Di-p-toluoyl-weinsäure und Lösungsmittelsystem mit Kristallen des gewünschten Salzes bei der ersten Temperatur oder während des Abkühlens geimpft. Typischerweise ist die Menge der Impfkristalle im Bereich von 0,4-0,8 g Impfkristalle/kg 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril, besonders typisch im Bereich von 0,45-0,7 g/kg, höchst typisch im Bereich von 0,5-0,6 g/kg.

[0019] In einer gleichsam besonderen Ausführungsform erfolgt das Abkühlen innerhalb von 8 Stunden, insbesondere innerhalb von 4 Stunden, ganz besonders innerhalb von 2 Stunden. In einer anderen gleichsam besonderen Ausführungsform wird das ausgefällte Salz von der Mutterlauge innerhalb von 8 Stunden nach dem Einsetzen der Ausfällung abgetrennt, ganz besonders innerhalb von 4 Stunden. In noch einer gleichsam besonderen Ausführungsform wird das abgetrennte Salz innerhalb von 4 Stunden gewaschen, ganz besonders innerhalb von 2 Stunden.

[0020] In noch einer weiteren Ausführungsform wird das abgetrennte Salz ein- oder mehrmals in einem Lösungsmittelsystem, das 1-Propanol oder Ethanol umfaßt, durch Erwärmen auf eine Temperatur im Bereich von 30°C bis zur Rückflußtemperatur für das Lösungsmittel, ganz besonders 40 bis 60°C, gefolgt von Abkühlen auf eine Temperatur im Bereich von 0 bis 40°C, insbesondere 10 bis 30°C, ganz besonders 15 bis 25°C wieder aufgeschlämmt oder umkristallisiert. In einer besonderen Ausführungsform ist 1-Propanol oder Ethanol der Hauptbestandteil des Lösungsmittelsystems. In einer ganz besonderen Ausführungsform stellt 1-Propanol oder Ethanol wenigstens 50 % des Lösungsmittelsystems dar, wie zum Beispiel wenigstens 75 %, wenigstens 90 % oder wenigstens 95 %, und in einer höchst besonderen Ausführungsform ist 1-Propanol oder Ethanol das einzige Lösungsmittel. In einer besonderen Ausführungsform ist der Hauptbestandteil des für das Wiederaufschlämmen verwendeten Lösungsmittelsystems der gleiche wie der Hauptbestandteil des für die Kristallisation verwendeten Lösungsmittelsystems.

[0021] Ein anderer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung von Escitalopram, umfassend die Trennung von 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril in seine Enantiomere wie oben beschrieben.

[0022] In einer Ausführungsform wird eines der isolierten Enantiomere von 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril stereoselektiv zu Escitalopram umgewandelt.

[0023] In einer besonderen Ausführungsform wird S-4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril stereoselektiv zu Escitalopram umgewandelt.

[0024] In einer ganz besonderen Ausführungsform wird das S-4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril mit einem reaktiven Säurederivat, wie zum Beispiel einem Säurechlorid oder Säureanhydrid, insbesondere Methansulfonylchlorid oder p-Toluolsulfonylchlorid, in Gegenwart einer Base, wie zum Beispiel Triethylamin oder Pyridin, umgesetzt.

[0025] Wie durchgehend in der Beschreibung und den Patentansprüchen verwendet, bezeichnen die Begriffe "(Auf)trennung" und "(auf)getrennt" ein Verfahren, in dem die enantiomere Reinheit einer racemischen oder nicht-racemischen Mischung von Enantiomeren erhöht wird, wie zum Beispiel ein Verfahren, in dem der Anteil des ungewollten Enantiomers in der Mischung um wenigstens 20 % vermindert wird, mit der Maßgabe, daß das Enantiomerverhältnis in der resultierenden Mischung zugunsten des gewollten Enantiomers ist, wie durch die folgenden

zwei Beispiele exemplarisch dargestellt:

[0026] i) eine racemische Mischung (50:50) wird in eine Mischung mit einem Enantiomerverhältnis von wenigstens 60:40 umgewandelt oder

[0027] ii) eine 80:20-Mischung wird zu einer Mischung mit einem Enantiomerverhältnis von wenigstens 84:16 umgewandelt.

[0028] Wie durchgehend in der Beschreibung und den Patentansprüchen verwendet, bedeutet der Begriff "eine racemische Mischung" eine 50:50-Mischung von Enantiomeren, wohingegen der Begriff "eine nicht-racemische Mischung" jede Mischung von Enantiomeren bedeutet, die nicht 50:50 ist.

[0029] Wie durchgehend in der Beschreibung und den Patentansprüchen verwendet, bedeutet der Begriff "isoliertes Enantiomer" ein Enantiomer, das wenigstens 95 % enantiomerenrein ist, insbesondere wenigstens 97 % enantiomerenrein, ganz besonders wenigstens 98 % enantiomerenrein und höchst besonders wenigstens 99 % enantiomerenrein.

[0030] Wie durchgehend in der Beschreibung und den Patentansprüchen verwendet, bedeutet der Begriff "fraktionierte Kristallisation" ein Verfahren, in dem ein Enantiomer als Salz mit einer chiralen Säure bevorzugt gegenüber dem anderen Enantiomer kristallisiert, und in diesem Verfahren kann die Kristallisation von einer Lösung des Salzes oder einer Suspension des Salzes ausgehen.

[0031] Wie durchgehend in der Beschreibung und den Patentansprüchen verwendet, bedeutet der Begriff "Lösungsmittelsystem" die Kombination von organischen Lösungsmitteln und Wasser, wenn vorhanden. Der Begriff "organisches Lösungsmittel" umfasst jedes protische oder aprotische Lösungsmittel, wie zum Beispiel Alkohole, Ester, Alkane, Ether und Aromaten, aber schließt Säuren wie Carbonsäuren und Basen wie Amine aus.

[0032] Wie durchgehend in der Beschreibung und den Patentansprüchen verwendet, bezeichnet der Begriff "wieder aufgeschlämmt" ein Verfahren, in dem das kristalline Material in einem Lösungsmittel bei einer Temperatur suspendiert wird, wodurch sich das kristalline Material teilweise löst, gefolgt von Abkühlen, worauf das gelöste Material wieder teilweise kristallisiert.

[0033] Wie durchgehend in der Beschreibung und den Patentansprüchen verwendet, bezeichnet der Begriff "umkristallisiert" ein Verfahren, in dem das kristalline Material in einem Lösungsmittel bei einer Temperatur gelöst wird, gegebenenfalls zur Entfernung von unlöslichem Material filtriert wird, gefolgt von Abkühlen, worauf das gelöste Material wieder teilweise kristallisiert.

[0034] Falls die chirale Reinheit eines aus dem wie hier offenbarten Verfahren resultierenden S- oder R-4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril-Produkts nicht ausreichend hoch ist, was unter anderem auftreten kann, wenn Mutterlauge als Produkt verwendet wird, dann kann die chirale Reinheit weiter durch Ausfällung von racemischem 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril aus einer Lösung des mit S- oder R-4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril angereicherten Produkts verbessert werden, wobei ein weiter angereichertes S- oder R-4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril in Lösung zurückbleibt, wie in WO 2004/056754 offenbart.

[0035] S-4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril kann stereoselektiv zu Escitalopram umgewandelt werden, wie in EP 0347066 offenbart.

[0036] R-4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril kann zu Escitalopram umgewandelt werden, wie in WO 03/000672 offenbart.

[0037] Falls die chirale Reinheit eines aus dem wie hier offenbarten Verfahren resultierenden Produkts nicht ausreichend hoch ist, was unter anderem auftreten kann, wenn Mutterlauge als Produkt verwendet wird, dann kann die chirale Reinheit weiter durch Ausfällung von racemischem Citalopram aus einer Lösung des mit S-Citalopram angereicherten Produkts verbessert

werden, wobei ein weiter angereichertes S-Citalopram in Lösung zurückbleibt, wie in WO 2003/000672 offenbart.

EXPERIMENTELLER ABSCHNITT

[0038] Durchgehend in der Beschreibung und den Patentansprüchen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

[0039] Äq. bedeutet Äquivalente und wird als Molverhältnis relativ zur Menge von 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril berechnet.

[0040] V bedeutet Volumina und wird als Milliliter Lösungsmittel pro Gramm von freier 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril-Base berechnet.

[0041] Die molare Ausbeute wird als Mol S-4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril im Produkt pro Mol von racemischem 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril-Ausgangsmaterial berechnet.

IMPFKRISTALLE

[0042] Impfkristalle können durch Vermischen einer Lösung von S-4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril (10 g) in 1-Propanol (9,5 ml) mit einer Lösung von (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure (11,6 g) in 1-Propanol (88 ml) oder durch Vermischen einer Lösung von R-4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril (10 g) in 1-Propanol (9,5 ml) mit einer Lösung von (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-(R,R)-weinsäure (11,6 g) in 1-Propanol (88 ml) hergestellt werden. Alternativ können Impfkristalle in einer ähnlichen Weise unter Verwendung von Ethanol als Lösungsmittel anstelle von 1-Propanol hergestellt werden. Bevorzugt werden die Impfkristalle aus dem gleichen Lösungsmittel wie demjenigen für die Kristallisation kristallisiert, in dem sie verwendet werden sollen. Gemäß den nachfolgenden Beispielen hergestellte Kristalle können auch als Impfkristalle verwendet werden.

[0043] Das für die Herstellung von Impfkristallen verwendeten S-oder R-4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril kann wie in EP 0347066 oder WO 03/006449 offenbart erhalten werden.

EXPERIMENT 1

[0044] (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure (0,39 Äq.) wurde in 1-Propanol (3,44 V) gelöst. Die Mischung wurde auf ca. 40°C erwärmt, und Essigsäure (0,2 Äq.) wurde hinzugegeben. Diese Lösung wurde innerhalb einer Stunde zu einer Lösung von freier 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril-Base in 1-Propanol (0,95 V), das 0,1 V Toluol enthielt, überführt. Die Trennungsmischung, die jetzt insgesamt 4,4 V 1-Propanol enthielt, wurde mit Impfkristallen geimpft, die S-4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril und (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-Weinsäure umfaßten und dann bei 40°C für 2 Stunden gerührt. Die Mischung wurde innerhalb von 2 Stunden auf 20-25°C abgekühlt. Das Produkt wurde filtriert und zweimal mit 1-Propanol gewaschen. Die enantiomere Reinheit war typischerweise im Bereich von ca. 91 bis 98 % S.

[0045] Das Produkt wurde in 1-Propanol (2,5 V) bei ca. 50°C für 2 Stunden wieder aufgeschlämmt. Die Mischung wurde auf 20-25°C abgekühlt. Das Produkt wurde filtriert und mit 1-Propanol gewaschen. Die enantiomere Reinheit betrug typischerweise ca. 99,3 % S.

[0046] Die molare Ausbeute betrug typischerweise 34-36 %.

EXPERIMENT 2

[0047] (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure (0,4 Äq.) wurde in 1-Propanol (3,5 V) gelöst. Die

Mischung wurde auf ca. 40°C erwärmt, Essigsäure (0,2 Äq.) wurde hinzugegeben, und dann wird die Lösung in eine Lösung von freier 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril-Base in 1-Propanol, die 0,1 V Toluol enthält, überführt. Die Trennmischung, die jetzt insgesamt 4,5 V 1-Propanol enthält, wurde mit Impfkristallen geimpft, die S-4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril und (+)-O,O'-Di-p-toluoyl- (S,S)-weinsäure umfaßten, und dann bei 40°C für zwei Stunden gerührt. Die Mischung wurde auf 20-25°C in zwei Stunden abgekühlt. Das Produkt wurde filtriert (Filterreaktor) und mit 1-Propanol gewaschen.

[0048] Die enantiomere Reinheit betrug typischerweise etwa 97 % S oder mehr.

[0049] Eine exemplarische Charge ergab eine molare Ausbeute von 33,8 % und eine enantiomere Reinheit von 99,0 % S.

EXPERIMENT 3

[0050] Das allgemeine Verfahren von Experiment 2 wurde eingesetzt, jedoch wurden 0,5 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure und 10 V von 1-Propanol verwendet. Kein Toluol oder Essigsäure war im System vorhanden.

[0051] Eine exemplarische Charge ergab eine molare Ausbeute von 29,5 % und eine enantiomere Reinheit von 99,2 % S.

EXPERIMENT 4

[0052] Das allgemeine Verfahren von Experiment 2 wurde eingesetzt. Zur Lösung von freier 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril-Base in 1-Propanol wurden 0,05 V Wasser hinzugegeben. Kein Toluol oder Essigsäure war im System vorhanden.

[0053] Eine exemplarische Charge ergab eine molare Ausbeute von 29,3 % und eine enantiomere Reinheit von 99,3 % S.

EXPERIMENT 5

[0054] Das allgemeine Verfahren von Experiment 2 wurde eingesetzt, wobei nur 0,25 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurde. Keine Essigsäure war im System vorhanden.

[0055] Eine exemplarische Charge ergab eine molare Ausbeute von 29,4 % und eine enantiomere Reinheit von 99,0 % S.

EXPERIMENT 6

[0056] Das allgemeine Verfahren von Experiment 2 wurde eingesetzt. Keine Essigsäure war im System vorhanden.

[0057] Eine exemplarische Charge ergab eine molare Ausbeute von 32,6 % und eine enantiomere Reinheit von 98,0 % S.

EXPERIMENT 7

[0058] Das allgemeine Verfahren von Experiment 2 wurde eingesetzt. Keine Essigsäure war im System vorhanden. Das Experiment wurde mit einer kleinen Menge Wasser (0,01 V) durchgeführt.

[0059] Eine exemplarische Charge ergab eine molare Ausbeute von 32,5 % und eine enantiomere Reinheit von 98,7 % S.

EXPERIMENT 8

[0060] Das allgemeine Verfahren von Experiment 2 wurde eingesetzt. Keine Essigsäure war im

System vorhanden. Das Experiment wurde mit einer höheren Menge Wasser (0,05 V) durchgeführt.

[0061] Exemplarische Chargen ergaben eine molare Ausbeute von 34,7 % und eine enantiomere Reinheit von 99,0 % S.

EXPERIMENT 9

[0062] Das allgemeine Verfahren von Experiment 2 wurde eingesetzt. Zusätzlich wurde eine kleine Menge Wasser (0,05 V) zur Lösung von freier 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril-Base in 1-Propanol hinzugegeben.

[0063] Eine exemplarische Charge ergab eine molare Ausbeute von 33,0 % und eine enantiomere Reinheit von 99,1 % S.

EXPERIMENT 10

[0064] 100 g (0,292 mol) 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril wurden in 150 ml reinem Ethanol bei 40°C gelöst. Während die Temperatur bei etwa 40°C gehalten wurde, wurde eine aus 57,5 g (0,148 mol) (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure und 350 ml reinem Ethanol hergestellte Lösung in einer Stunde hinzugegeben. Die Mischung wurde geimpft und dann über Nacht auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Suspension wurde auf 0°C abgekühlt und dann filtriert.

[0065] Molare Ausbeute: 29,5 %, enantiomere Reinheit: 98,2 % S.

EXPERIMENT 11

[0066] (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure (0,25 Äq.) wurde in 1-Propanol (200 ml) gelöst. Die Mischung wurde auf ca. 40°C erwärmt, und dann wurde die Lösung in eine Lösung von freier 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril-Base (100 g) in 1-Propanol (100 ml), das 11 g Toluol enthielt, überführt. Die Trennmischung, die jetzt insgesamt 3 V 1-Propanol enthielt, wurde bei 40°C mit Impfkristallen geimpft, die S-4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril und (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure umfaßten, und dann bei 40°C für zwei Stunden gerührt. Die Mischung wurde auf 20°C in zwei Stunden abgekühlt und über Nacht bei 20°C gehalten. Das Produkt wurde filtriert (Filterreaktor) und mit 1-Propanol gewaschen.

[0067] Molare Ausbeute: 31,8 %, enantiomere Reinheit: 95,5 % S.

EXPERIMENT 12

[0068] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß das Gesamtvolumen von 1-Propanol 10 V betrug.

[0069] Molare Ausbeute: 30,7 %, enantiomere Reinheit: 98,9 % S.

EXPERIMENT 13

[0070] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß das gesamte Volumen von 1-Propanol 4,3 V betrug und 0,39 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden. Dieses Beispiel wurde mehrere Male wiederholt. Die Kristallisationschargen wurden bei 20°C für bis zu 16 h gehalten, typischerweise für bis zu 8 h.

[0071] Molare Ausbeuten: ca. 35 %, enantiomere Reinheit: >98 % S.

EXPERIMENT 14

[0072] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß das Gesamtvolumen von 1-Propanol 4,5 V betrug, 0,50 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden, und die Haltezeit vor der Filtration 0,5 h betrug.

[0073] Molare Ausbeute: 36 %, enantiomere Reinheit: 97,2 % S.

EXPERIMENT 15

[0074] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß das Gesamtvolumen von 1-Propanol 4,4 V betrug, 0,60 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden und die Haltezeit vor der Filtration 0,5 h betrug.

[0075] Molare Ausbeute: 38,9 %, enantiomere Reinheit: 82,8 % S.

EXPERIMENT 16

[0076] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß das Gesamtvolumen von 1-Propanol 4,5 V betrug, 0,675 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden und die Haltezeit vor der Filtration über Nacht war.

[0077] Molare Ausbeute: 35,2 %, enantiomere Reinheit: 76,2 % S.

EXPERIMENT 17

[0078] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß das Gesamtvolumen von 1-Propanol 6 V betrug, 0,75 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden und die Haltezeit vor der Filtration 0,5 h betrug.

[0079] Molare Ausbeute: 24,8 %, enantiomere Reinheit: 99,4 % S.

EXPERIMENT 18

[0080] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß das Gesamtvolumen von 1-Propanol 6 V betrug, 0,75 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden und die Haltezeit vor der Filtration über Nacht war.

[0081] Molare Ausbeute: 31 %, enantiomere Reinheit: 99,4 % S.

EXPERIMENT 19

[0082] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß das Gesamtvolumen von 1-Propanol 4,5 V betrug, 0,75 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden und die Haltezeit vor der Filtration über Nacht war.

[0083] Molare Ausbeute: 30,3 %, enantiomere Reinheit: 99,0 % S.

EXPERIMENT 20

[0084] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß das Gesamtvolumen von 1-Propanol 4,5 V betrug, 0,75 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden und die Haltezeit vor der Filtration 4 Tage betrug.

[0085] Molare Ausbeute: 32,2 %, enantiomere Reinheit: 92,8 % S.

EXPERIMENT 21

[0086] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß Acetonitril als Lösungsmittel anstelle von 1-Propanol in einem Gesamtvolumen von 10 V verwendet wurde, 0,25 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden und die Haltezeit vor der Filtration über Nacht war.

[0087] Molare Ausbeute: 30,0 %, enantiomere Reinheit: 96,0 % S.

EXPERIMENT 22

[0088] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß Acetonitril als Lösungsmittel anstelle von 1-Propanol in einem Gesamtvolumen von 4,5 V verwendet wurde, 0,50 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden und die Haltezeit vor der Filtration über Nacht war.

[0089] Molare Ausbeute: 24,7 %, enantiomere Reinheit: 99,2 % S.

EXPERIMENT 23

[0090] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß eine Mischung aus 1-Propanol und Dichlormethan (50:50) als Lösungsmittel anstelle von 1-Propanol in einem Gesamtvolumen von 2 V verwendet wurde (die (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure und freie 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril-Base wurden in 4,5 V Dichlormethan gelöst, 3,5 V Dichlormethan wurden abdestilliert, und 1 V 1-Propanol wurde hinzugegeben), 0,25 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden und die Haltezeit vor der Filtration über Nacht war.

[0091] Molare Ausbeute: 18,5 %, enantiomere Reinheit: 96,9 % S.

EXPERIMENT 24

[0092] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß eine Mischung aus 1-Propanol und Dichlormethan (95:5) als Lösungsmittel anstelle von 1-Propanol in einem Gesamtvolumen von 4,5 V verwendet wurde, 0,35 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden und die Haltezeit vor der Filtration über Nacht war.

[0093] Molare Ausbeute: 35,7 %, enantiomere Reinheit: 78,8 %.

EXPERIMENT 25

[0094] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß eine Mischung aus 1-Propanol und Dichlormethan (85:15) als Lösungsmittel anstelle von 1-Propanol in einem Gesamtvolumen von 4,5 V verwendet wurde, 0,4 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden und die Haltezeit vor der Filtration über Nacht war.

[0095] Molare Ausbeute: 31 %, enantiomere Reinheit: 98,2 % S.

EXPERIMENT 26

[0096] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß eine Mischung aus 1-Propanol und Dichlormethan (50:50) als Lösungsmittel anstelle von 1-Propanol in einem Gesamtvolumen von 4,4 V verwendet wurde, 0,5 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden und die Haltezeit vor der Filtration über Nacht war.

[0097] Molare Ausbeute: 16,4 %, enantiomere Reinheit: 98,9 % S.

EXPERIMENT 27

[0098] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß eine Mischung aus 1-Propanol und Dichlormethan (75:25) als Lösungsmittel anstelle von 1-Propanol in einem Gesamtvolumen von 4,5 V verwendet wurde, 0,5 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden und die Haltezeit vor der Filtration über Nacht war.

[0099] Molare Ausbeute: 34,2 %, enantiomere Reinheit: 98,8 % S.

EXPERIMENT 28

[00100] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß die Kristallisationsmischung kein Toluol enthielt, eine Mischung aus 1-Propanol und Dichlormethan (85:15) als Lösungsmittel anstelle von 1-Propanol in einem Gesamtvolumen von 4,5 V verwendet wurde, 0,5 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden und die Haltezeit vor der Filtration über Nacht war.

[00101] Molare Ausbeute: 37,8 %, enantiomere Reinheit: 98,8 % S.

EXPERIMENT 29

[00102] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß eine Mischung aus 1-Propanol und Dichlormethan (85:15) als Lösungsmittel anstelle von 1-Propanol in einem Gesamtvolumen von 4,5 V verwendet wurde, 0,5 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden und die Haltezeit vor der Filtration über Nacht war.

[00103] Molare Ausbeute: 36,6 %, enantiomere Reinheit: 97,6 % S.

EXPERIMENT 30

[00104] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß eine Mischung aus 1-Propanol und Dichlormethan (90:10) als Lösungsmittel anstelle von 1-Propanol in einem Gesamtvolumen von 4,5 V verwendet wurde, 0,5 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden und die Haltezeit vor der Filtration über Nacht war. Dieses Experiment wurde zweimal mit den folgenden Ergebnissen durchgeführt.

[00105] Molare Ausbeute: 38,9 %, enantiomere Reinheit: 97,7 % S.

[00106] Molare Ausbeute: 35,8 %, enantiomere Reinheit: 98,5 % S.

EXPERIMENT 31

[00107] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß eine Mischung aus 1-Propanol und Dichlormethan (92,5:7,5) als Lösungsmittel anstelle von 1-Propanol in einem Gesamtvolumen von 6,0 V verwendet wurde, 0,5 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden und die Haltezeit vor der Filtration über Nacht war. Dieses Experiment wurde zweimal mit den folgenden Ergebnissen durchgeführt.

[00108] Molare Ausbeute: 35,1 %, enantiomere Reinheit: 98,6 % S.

[00109] Molare Ausbeute: 39,0 %, enantiomere Reinheit: 81,3 % S.

EXPERIMENT 32

[00110] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß eine Mischung aus 1-Propanol und Dichlormethan (95:5) als Lösungsmittel anstelle von 1-Propanol in einem Gesamtvolumen von 4,5 V verwendet wurde, 0,5 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden und die Haltezeit vor der Filtration 0,5 h betrug.

[00111] Molare Ausbeute: 35,0 %, enantiomere Reinheit: 98,4 % S.

EXPERIMENT 33

[00112] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß eine Mischung aus 1-Propanol und Dichlormethan (90:10) als Lösungsmittel anstelle von 1-Propanol in einem Gesamtvolumen von 4,6 V verwendet wurde, 0,6 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden und die Haltezeit vor der Filtration über Nacht war.

[00113] Molare Ausbeute: 38,5 %, enantiomere Reinheit: 99,1 % S.

EXPERIMENT 34

[00114] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß eine Mischung aus 1-Propanol und Acetonitril (15:85) als Lösungsmittel anstelle von 1-Propanol in einem Gesamtvolumen von 4,5 V verwendet wurde, 0,5 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden und die Haltezeit vor der Filtration 0,5 h betrug.

[00115] Molare Ausbeute: 25,9 %, enantiomere Reinheit: 99,2 % S.

EXPERIMENT 35

[00116] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß eine Mischung aus 1-Propanol und Aceto-

nitril (85:15) als Lösungsmittel anstelle von 1-Propanol in einem Gesamtvolumen von 4,5 V verwendet wurde, 0,5 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden und die Haltezeit vor der Filtration über Nacht war.

[00117] Molare Ausbeute: 18,5 %, enantiomere Reinheit: 99,4 % S.

EXPERIMENT 36

[00118] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß eine Mischung aus 1-Propanol und Acetonitril (90:10) als Lösungsmittel anstelle von 1-Propanol in einem Gesamtvolumen von 4,5 V verwendet wurde, 0,5 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden und die Haltezeit vor der Filtration über Nacht war.

[00119] Molare Ausbeute: 29,9 %, enantiomere Reinheit: 99,3 % S.

EXPERIMENT 37

[00120] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß eine Mischung aus 1-Propanol und Ethylacetat (31:69) als Lösungsmittel anstelle von 1-Propanol in einem Gesamtvolumen von 4,5 V verwendet wurde, worauf weitere 2 V 1-Propanol hinzugegeben wurden, 0,25 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden und die Haltezeit vor der Filtration 0,5 h betrug.

[00121] Molare Ausbeute: 28,6 %, enantiomere Reinheit: 98,4 % S.

EXPERIMENT 38

[00122] Experiment 11 wurde wiederholt, außer daß eine Mischung aus 1-Propanol und Ethanol (50:50) als Lösungsmittel anstelle von 1-Propanol in einem Gesamtvolumen von 4,4 V verwendet wurde, 0,5 Äq. (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wurden und die Haltezeit vor der Filtration 0,5 h betrug.

[00123] Molare Ausbeute: 27,4 %, enantiomere Reinheit: 99,4 % S.

EXPERIMENT 39

[00124] Eine Reihe von Experimenten wurde durchgeführt, wobei die Trennung von Diol mit (+)-(S,S)-DTT untersucht wurde. Das allgemeine Verfahren wird nachfolgend beschrieben, und die Einzelheiten und Ergebnisse für jede Reaktion finden sich in Tabelle 1.

[00125] Racemisches Diol (20 g, 58,4 mmol) wurde in etwa der Hälfte des für das Experiment verwendeten Lösungsmittels bei 40°C gelöst. (+)-(S,S)-DTT·H₂O (Menge in der Tabelle angegeben) wurde als Lösung in der anderen Hälfte des Lösungsmittels hinzugegeben. Die Lösung wurde auf 4 0°C gehalten und innerhalb von 2 Minuten mit Kristallen von (S)-Diol·1/2(+)-(S,S)-DTT (ca. 5 mg) geimpft. Die Kristallisation begann typischerweise innerhalb von 5-10 Minuten nach dem Impfen. Nach 2 h bei 40°C wurde die Temperatur der Lösung über 2 h auf 20°C abgesenkt, und die Lösung wurde bei dieser Temperatur für eine weitere Stunde gehalten. Das Produkt wurde dann durch Filtration abgetrennt, mit dem entsprechenden Lösungsmittel (2 x 20 ml) gewaschen und über Nacht bei 60°C bei reduziertem Druck getrocknet.

TABELLE 1

ERGEBNISSE VON EXPERIMENT 39

Experi- ment Nr.	Lösungsmittel oder Lösungsmittel- mischungen (Mischungen sind als V/V % ausge- drückt)	Gesamtvolumen verwendetes Lösungsmittel (ml)	Äquivalente DTT ver- wendet	Aus- beute (%)	Verhältnis S/R
39a	1-Propanol	60	0,25	16,7	96,0/4,0
39b	1-Propanol	86	0,39	19,9	97,0/3,0
39c	1-Propanol	90	0,5	26	77,3/22,7
39d	1-Propanol	90	0,68	15,8	98,4/1,6
39e	1-Propanol	120	0,75	11,5	96,6/3,4
39f	Acetonitril	200	0,25	9,4	91,8/8,2
39g	Acetonitril	90	0,5	17,2	78,7/21,3
39h	1-Propanol/ Acetonitril (15/85)	90	0,5	14,2	99,3/0,7
39i	1-Propanol/ Acetonitril (85/15)	90	0,5	9,8	99,0/1,0
39j	1-Propanol/ Acetonitril (90/10)	90	0,5	13,9	99,4/0,6
39k	1-Propanol/ Ethylacetat (31/69)	90	0,25	15,1	94,0/6,0
39l	1-Propanol/Ethanol (50/50)	90	0,5	15,4	99,3/0,7
39m	1-Propanol/DCM (50/50)	40	0,25	11,7	96,0/4,0
39n	1-Propanol/DCM (85/15)	90	0,4	34,6	98,6/1,4
39o	1-Propanol/DCM (75/25)	90	0,5	26,6	98,4/1,6
39p	1-Propanol/DCM (85/15)	90	0,5	33,7	98,8/1,2
39q	1-Propanol/DCM (90/10)	90	0, 5	35,8	99,0/0,7
39r	1-Propanol/DCM (92,5/7,5)	120	0, 5	37,6	99,0/1,0
39s	1-Propanol/DCM (95/5)	90	0, 5	36,6	99,4/0,6
39t	1-Propanol/DCM (90/10)	90	0,6	29,6	99,1/0,9
39u	Ethanol/DCM (50/50)	60	0,5	0	n/a
39v	Ethanol/DCM (75/25)	90	0,5	0,7	96,5/3,5
39w	Ethanol/DCM (85/15)	90	0,5	9,9	98,8/1,2
39x	Ethanol	100	0,5	20, 7	99,6/0,4

[00126] Obwohl die obigen Experimente alle unter Verwendung von (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure durchgeführt wurden, die zusammen mit S-4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril ausfällt, wobei die mit R-4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril angereicherte Mutterlauge zurückbleibt, wird der Fachmann erkennen, daß er ebenso (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-(R,R)-weinsäure verwenden könnte, das zusammen mit R-4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril ausfällt, wobei die mit S-4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril angereicherte Mutterlauge zurückbleibt.

[00127] Obwohl der Standardmodus der Zugabe ist: (+)-O,O'-Di-p-toluoyl- (S, S) -weinsäure wird zu 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril hinzugegeben; kann dieses Zugabeverfahren umgekehrt werden (4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril wird zu (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure hinzugegeben).

Ansprüche

1. Verfahren zur Auftrennung von 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril als racemische oder nicht-racemische Enantiomermischung in seine isolierten Enantiomere, wobei das Verfahren den Schritt der fraktionierten Kristallisation von 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril als Salz mit dem (+)-(S,S)-oder (-)-(R,R)-Enantiomer von O,O'-Di-p-toluoyl-weinsäure in einem Lösungsmittelsystem umfaßt, das 1-Propanol, Ethanol oder Acetonitril umfaßt.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß nicht mehr als 1 mol, insbesondere nicht mehr als 0,5 mol, des (+)-(S,S)- oder (-)-(R,R)-Enantiomers von O,O'-Di-p-toluoyl-weinsäure pro Mol 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril verwendet wird.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß (+)-O,O'-Di-p-toluoyl-(S,S)-weinsäure verwendet wird.
4. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß (-)-O,O'-Di-p-toluoyl-(R,R)-weinsäure verwendet wird.
5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1-5, **dadurch gekennzeichnet**, daß 1-Propanol der Hauptbestandteil des Lösungsmittelsystems ist.
6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1-5, **dadurch gekennzeichnet**, daß Ethanol der Hauptbestandteil des Lösungsmittelsystems ist.
7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1-5, **dadurch gekennzeichnet**, daß Acetonitril der Hauptbestandteil des Lösungsmittelsystems ist.
8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1-7, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Lösungsmittelsystem ein oder mehrere organische Hilfslösungsmittel umfaßt, insbesondere ausgewählt aus der Gruppe, die aus Toluol, Diethylether, Ethylacetat und Dichlormethan besteht, ganz besonders Toluol.
9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1-8, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Lösungsmittelsystem Wasser umfaßt.
10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1-9, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Lösungsmittelsystem eine achirale Säure umfaßt, die 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril protonieren kann, aber nicht das 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril als Salz unter den vorliegenden Bedingungen ausfällt.
11. Verfahren gemäß Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß die achirale Säure aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus organischen Säuren wie Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure und Methansulfonsäure besteht, ganz besonders Essigsäure.

12. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Lösungsmittelsystem zusammen mit dem gelösten 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril und (+)-(S,S)- oder (-)-(R,R)-O,O'-Di-p-toluoyl-weinsäure von einer ersten Temperatur im Bereich von 20°C bis zur Rückflußtemperatur für das Lösungsmittelsystem auf eine zweite Temperatur im Bereich von 0 bis 40°C abgekühlt wird.
13. Verfahren gemäß Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Mischung aus 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril, (+)-(S,S)- oder (-)-(R,R)-O,O'-Di-p-toluoyl-weinsäure und Lösungsmittelsystem bei der ersten Temperatur für einen Zeitraum im Bereich von 0-4 Stunden vor dem Abkühlen gehalten wird.
14. Verfahren gemäß Anspruch 12 oder 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Mischung aus 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril, (+)-(S,S)- oder (-)-(R,R)-O,O'-Di-p-toluoyl-weinsäure und Lösungsmittelsystem mit Kristallen des gewünschten Salzes bei der ersten Temperatur oder während des Abkühlens geimpft wird.
15. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 12-14, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Abkühlen innerhalb von 8 Stunden erfolgt.
16. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15, **dadurch gekennzeichnet**, daß das ausgefällte Salz von der Mutterlauge innerhalb von 8 Stunden nach dem Einsetzen der Ausfällung abgetrennt wird.
17. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16, **dadurch gekennzeichnet**, daß das abgetrennte Salz innerhalb von 4 Stunden gewaschen wird.
18. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17, **dadurch gekennzeichnet**, daß das abgetrennte Salz ein- oder mehrmals in einem Lösungsmittelsystem, das 1-Propanol oder Ethanol umfaßt, durch Erwärmen auf eine Temperatur im Bereich von 30°C bis zur Rückflußtemperatur für das Lösungsmittel, ganz besonders 40 bis 60°C, gefolgt von Abkühlen auf eine Temperatur im Bereich von 0 bis 40°C wieder aufgeschlämmt oder umkristallisiert wird.
19. Verfahren zur Herstellung von Escitalopram, umfassend das Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18.
20. Verfahren gemäß Anspruch 19, das ferner eine stereoselektive Umwandlung eines der isolierten Enantiomere von 4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril zu Escitalopram umfaßt.
21. Verfahren gemäß Anspruch 20, worin S-4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril stereoselektiv zu Escitalopram umgewandelt wird.
22. Verfahren gemäß Anspruch 21, worin das S-4-[4-(Dimethylamino)-1-(4'-fluorphenyl)-1-hydroxybutyl]-3-(hydroxymethyl)benzonitril mit einem reaktiven Säurederivat, wie zum Beispiel einem Säurechlorid oder Säureanhydrid, insbesondere Methylsulfonylchlorid oder p-Toluolsulfonylchlorid, in Gegenwart einer Base, wie zum Beispiel Triethylamin oder Pyridin, umgesetzt wird.

Hierzu keine Zeichnungen

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC ⁸ : C07D 307/87 (2006.01)		
Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß ECLA: C07D 307/87		
Recherchierter Prüfstoﬀ (Klassifikation): C07D		
Konsultierte Online-Datenbank: STN:CA, EPO:WPI		
Dieser Recherchenbericht wurde zu den am 3. Oktober 2008 eingereichten Ansprüchen erstellt.		
Die in der Gebrauchsmusterschrift veröffentlichten Ansprüche könnten im Verfahren geändert worden sein (§ 19 Abs. 4 GMG), sodass die Angaben im Recherchenbericht, wie Bezugnahme auf bestimmte Ansprüche, Angabe von Kategorien (X, Y, A), nicht mehr zutreffend sein müssen. In die dem Recherchenbericht zugrunde liegende Fassung der Ansprüche kann beim Österreichischen Patentamt während der Amtsstunden Einsicht genommen werden.		
Kategorie ¹⁾	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	WO 2006/106531 A1 (JUBILANT ORGANOSYS LTD) 12. Oktober 2006 (12.10.2006) Insbesondere Patentansprüche 1-3; Seite 9, Zeilen 1-8; Beispiele 3-6.	1-22
Y	WO 2007/012954 A1 (AUROBINDO PHARMA LIMITED) 1. Feber 2007 (01.02.2007) Insbesondere Patentansprüche 1-9; Seite 7, Zeilen 6-12; Seite 10, Zeilen 10-15.	1-22
Y	US 4 943 590 A (LUNDBECK A/S) 24. Juli 1990 (24.07.1990) Insbesondere Patentansprüche 1-12; Beispiel 2.	1-22
¹⁾ Kategorien der angeführten Dokumente: X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung : der Anmel- gegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden. Y Veröffentlichung von Bedeutung : der Anmel- gegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist. A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert. P Dokument, das von Bedeutung ist (Kategorien X oder Y), jedoch nach dem Prioritätstag der Anmeldung veröffentlicht wurde. E Dokument, das von besonderer Bedeutung ist (Kategorie X), aus dem ein älteres Recht hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neu- heit in Frage stellen). & Veröffentlichung, die Mitglied der selben Patentfamilie ist.		
Datum der Beendigung der Recherche: 27. Juli 2009		☐ Fortsetzung siehe Folgeblatt Prüfer(in): Mag. BÖHM